

氏名	安井 菜穂美
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第4271号
学位授与の日付	平成20年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)
学位論文の題目	モデル動物およびアフリカ人における食塩感受性高血圧関連遺伝子に関する研究
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 准教授 根岸 友恵

#### 学位論文内容の要旨

生活習慣病の発症および進展には、食塩過剰摂取、肥満などの環境因子に加え、遺伝因子の関与が重要である。日本では食塩摂取が多く、食塩は高血圧の危険因子のひとつと考えられている。本態性高血圧症の約4割が食塩により血圧が上昇する食塩感受性であるといわれている。本論文では、高血圧において、その遺伝因子と環境因子として食塩の関与について検討した。

著者は高血圧モデルラットである Dahl 食塩感受性 (DS) ラットを用いた F<sub>2</sub> 解析により、遺伝多型性マーカーを用いて、高血圧と関連する形質 (血圧、尿中アルブミン量等) と連鎖の強い遺伝子座を調べ、高血圧の原因領域を同定した。

ラット染色体 10 番と 11 番に、食塩感受性高血圧の原因領域を見出し、それぞれ原因領域に存在する遺伝子を同定した。染色体 10 番の *CC12* は腎障害を介した二次性高血圧の候補遺伝子であることが示唆された。*CC12* の遺伝子産物である monocyte chemoattractant protein-1 は、細胞遊走性のサイトカインであり、単球/マクロファージ、血管内皮細胞および平滑筋細胞において、TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) や IL-1 (interleukin-1) 炎症性刺激により誘導される重要な因子である。また、染色体 11 番で同定された *Comt* 遺伝子は、DS ラットではその遺伝子構造変化が発現を低下させることを明らかにしたが、機能解析の結果、食塩感受性候補遺伝子としては除外された。

ヒトにおいては、食塩感受性高血圧に関与する遺伝因子について、健常アフリカ人男性を対象に調査を行った。アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子 I/D 多型およびアルドステロン合成酵素 (CYP11B2) 遺伝子 T-344C 多型は、単独では食塩負荷時の血圧調節に関与はみられなかったが、両遺伝子の組み合わせで検討してみると、食塩負荷時の血圧、心拍数、尿中ナトリウム排泄量に CYP11B2 遺伝子多型が関与し、ACE 遺伝子 I/D 型が相加的に働く可能性が示唆された。

食塩感受性のような環境に対する反応性は、単独の遺伝子では影響が小さいが、いくつかの遺伝子間の相互作用により、その影響が病態として現れる可能性が考えられる。著者は本研究において、生活習慣病の一次予防に向け、ゲノムワイドスクリーニングによる関連遺伝子の同定、環境因子の影響を検討した。

今後、それらに遺伝子間の相互作用の検討を加えることにより、個人の体質にあわせて生活習慣の改善、医薬品の薬効や副作用を予知するテーラーメイド医療の実現に役立つものとする。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、食塩感受性高血圧モデル動物と正常血圧ラットを用いて、高血圧の遺伝因子ならびに環境因子についての研究を行った。多因子関連疾患である高血圧には、複数の候補遺伝子の存在が示唆されており、ゲノムワイドスクリーニングを行った。その結果、ラット染色体 10 番と 11 番においては、詳細な検討はされていなかったが、食塩感受性高血圧の候補領域を見出し、それぞれ候補領域に存在する遺伝子を同定した。染色体 10 番の *CC12* は腎障害を介した二次性高血圧の候補遺伝子であることが示唆されたが、染色体 11 番で同定された *Comt* 遺伝子は食塩感受性候補遺伝子としては除外された。またヒトでは、高血圧の発症頻度が高いアフリカ人を対象に食塩感受性高血圧と *CYP11B2* 遺伝子および *ACE* 遺伝子多型の関連性を調べた。この二つの遺伝子多型の組合せにより食塩負荷時の血圧が調節できる可能性が見出された。

以上、本研究は高血圧ならびに関連疾患の遺伝因子と環境因子をラットとヒトとで解明した点で有意義であり、学位審査委員会は博士（薬学）の学位に値すると判断した。